

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/07/2016.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

VINICIUS CLEMENTE DA ROCHA

**INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA ASSOCIADA A DOENÇA
PERIODONTAL: avaliação histomorfométrica em ratos**

2016

VINICIUS CLEMENTE DA ROCHA

**INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA MOVIMENTAÇÃO
ORTODÔNTICA ASSOCIADA A DOENÇA PERIODONTAL. Avaliação
histomorfométrica em ratos**

Dissertação apresentada ao curso de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Microbiologia / Imunologia.

Orientadora: Profa. Adj. Maria Aparecida Neves Jardimi

Co-Orientador: Prof. Adj. Weber José Ursi

São José dos Campos

2016

Apresentação gráfica e normatização de acordo com:
Alvarez S, Coelho DCAG, Couto RAO, Durante APM. Guia prático para
Normalização de Trabalhos Acadêmicos do ICT. Rev. São José dos
Campos: ICT/UNESP; 2016.

Clemente da Rocha, Vinicius

Influência da Diabetes Mellitus na movimentação ortodôntica
associada a doença periodontal: avaliação histomorfométrica em ratos.
/ Vinicius Clemente da Rocha. - São José dos Campos : [s.n.], 2016.
58 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em
Biopatologia Bucal - Instituto de Ciência e Tecnologia de São José
dos Campos, UNESP - Univ Estadual Paulista, 2016.

Orientadora: Maria Aparecida Neves Jardini

Co-orientador: José Weber Ursi.

1. Aloxana. 2. Diabetes mellitus. 3. Movimentação dentária. 4.
Doenças periodontais. I. Aparecida Neves Jardini, Maria, orient. II.
Weber Ursi, José, co-orient. III. Instituto de Ciência e Tecnologia
de São José dos Campos, UNESP - Univ Estadual Paulista. IV.
Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'. V. UNESP -
Univ Estadual Paulista. VI. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi e Seção Técnica de Informática,
ICMC/USP com adaptações - STATi e STI do ICT/UNESP. Dados fornecidos pelo autor.

AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer
meio convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte.

São José dos Campos, 12 de janeiro de 2016
E-mail: viniciuscrocha89@gmail.com

Assinatura: _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Adjunta Maria Aparecida Neves Jardim (Orientadora)

Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus São José dos Campos

Prof. Dr Milton Santamaria Jr

Fundação Hermínio Ometto
Uniararas
Campus Araras

Profa Dra Andrea Carvalho De Marco

Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus São José dos Campos

São José dos Campos, 12 de janeiro de 2016

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha amada mãe Dulce e meu amado pai Dimas, por todo o auxílio, amor, educação, carinho e dedicação que tiveram comigo por toda a vida.

A meu irmão Michel e minha irmã Viviane, pelos conselhos e amor com que me acompanham sempre.

A minha namorada Adeline, pela paciência e ajuda em todos os momentos.

A minha tia Maria, por ter aberto as portas de sua casa para me receber desde que decidi me mudar para São José dos Campos, e por sempre me ajudar da melhor maneira possível.

A meu grande amigo e primo Felipe, pela sua amizade e ajuda a todos os momentos.

A minha querida avó materna Maria, pelo seu carinho e amor constante, mesmo à distância.

A minha querida avó paterna Dita, que com sua companhia e presença, me deu forças para estudar e hoje olha por mim no céu.

A minha madrastra Adrianna, que sempre se importou com o meu desempenho, oferecendo seu auxílio sempre que precisei. E a meu padrasto Tavares, pela companhia, carinho e ajuda.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade Estadual Paulista (UNESP) de São José dos Campos, que me acolheu como estudante na Graduação e Pós-Graduação. Foi um orgulho ser um Unespiano durante todos esses anos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biopatologia Bucal, por todos os ensinamentos passados nesses últimos anos.

À Professora Maria Aparecida Neves Jardim, por me aceitar como seu orientando e dedicar seu tempo e trabalho durante o meu Mestrado.

À CAPES, pela contribuição financeira que propiciou a realização desse trabalho.

Ao Professor Milton, pela contribuição e ensinamentos envolvidos nesse trabalho.

A todos os funcionários da Universidade, desde a equipe da limpeza, portaria e segurança, até a equipe de biblioteca e secretaria, por permitir que o trabalho fosse realizado da melhor forma possível.

A todos que, de uma maneira ou de outro, contribuíram para a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO	11
<i>ABSTRACT</i>	13
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Diabetes Mellitus.....	17
2.2 Diabetes Mellitus e Doença Periodontal	20
2.3 Diabetes Mellitus, Movimentação Ortodôntica e Doença Periodontal	21
3 PROPOSIÇÃO	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 Comitê de Ética	24
4.2 Animais	24
4.3 Distribuição da amostra	25
4.4 Indução da Diabetes experimental	26
4.5 Indução da Doença Periodontal.....	28
4.6 Instalação do dispositivo para movimentação dentária	30
4.7 Preparo e análise histológica.....	31
4.8 Análise histológica.....	31
4.9 Análise histomorfométrica	32
4.10 Análise estatística	35
5 RESULTADOS	36
5.1 Quantidade de movimentação dentária	36
5.2 Perda óssea	38
5.3 Densidade óssea	49
6 DISCUSSÃO	42

7 CONCLUSÃO	46
8 REFERÊNCIAS*	47
ANEXO A	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do experimento	26
Figura 2 - Injeção de aloxana via intraperitoneal para indução de Diabetes experimental	27
Figura 3 - Avaliação da glicemia obtida através de uma amostra de sangue da veia caudal. Local da punção (a) e obtenção da amostra (b)	28
Figura 4 - Ligadura para a indução da doença periodontal	29
Figura 5 - Mola instalada entre o primeiro molar e os incisivos do rato (a). Resina composta, colocada ao redor dos fios ortodônticos para prevenir injúrias ao animal e manter o aparelho em posição (b)	30
Figura 6 - Mediação de área de perda óssea (mm ²) através do programa ImageJ (a) e resultados obtidos (b)	32
Figura 7 - Ilustração das regiões para análise histomorfométrica incluindo a perda óssea e a densidade óssea	33

Figura 8 - Lâminas com coloração hematoxilina-eosina das regiões de furca para visualização da perda óssea e densidade óssea 34

Figura 9 - Gráfico de colunas (média $\pm$ desvio padrão) obtidos em cada tipo de condição experimental em relação a quantidade de movimentação dentária 37

Figura 10 - Gráfico de colunas (média $\pm$ desvio padrão) obtidos em cada tipo de condição experimental em relação a perda óssea 38

Figura 11 - Gráfico de colunas (média $\pm$ desvio padrão) obtidos em cada tipo de condição experimental em relação a densidade óssea 40

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Distribuição dos grupos experimentais 25

Tabela 1 - Média e desvio padrão da perda óssea (mm²) 36

Tabela 2 - Média e desvio padrão da densidade óssea (%) 38

Tabela 3 - Média e desvio padrão da quantidade de movimentação dentária
(mm) 39

LISTA DE ABREVIATURAS

CS	=	Condição Sistêmica
DM	=	Diabetes Mellitus
DP	=	Doença Periodontal
MO	=	Movimentação ortodôntica
ND	=	Não diabético (normoglicêmico)
D	=	Diabético
PO	=	Perda Óssea
DO	=	Densidade Óssea
QM	=	Quantidade de Movimentação

Rocha VC. Influência da Diabetes Mellitus na movimentação ortodôntica associada a doença periodontal: avaliação histomorfométrica em rato [dissertação]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2016

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi analisar histomorfometricamente a influência da Diabetes Mellitus na movimentação dentária associada à doença periodontal induzida em ratos. Para tal, foram utilizados ratos da linhagem Wistar do gênero masculino com noventa dias de idade, pesando em média 300g. As variáveis estudadas foram: doença periodontal, Diabetes Mellitus e movimentação ortodôntica, analisando a perda óssea, densidade óssea e quantidade de movimentação dentária. A indução da Diabetes Mellitus foi realizada através da diluição de aloxana monohidratada em solução salina estéril, na concentração dose de 150 mg/peso em kg do rato. Após trinta dias da aplicação da aloxana para obtenção da diabetes mellitus experimental, os animais receberam a indução da doença periodontal, realizada através da instalação de um fio de seda preto 3-0 colocado na região cervical do primeiro molar inferior. Sete dias após a obtenção da doença periodontal experimental, os animais foram anestesiados para a aplicação da movimentação ortodôntica, com o aparelho posicionado entre o primeiro molar inferior e os incisivos inferiores. Em todas as análises microscópicas qualitativas e quantitativas, foram avaliados cortes histológicos longitudinais na região do osso alveolar onde o dispositivo ortodôntico foi instalado. Para a obtenção dos resultados de quantidade de movimentação dentária, foi utilizado um paquímetro medindo a distância entre a mesial do primeiro molar inferior e a distal do segundo molar inferior. Já para obtenção dos dados de perda óssea e densidade óssea, a morfometria foi realizada através um sistema de análise de imagem (ImageJ), avaliando a área de furca nos dentes com e sem as ligaduras. A estatística descritiva se baseou no cálculo de médias e desvio padrão, enquanto a estatística inferencial foi realizada através da análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Os resultados mostraram que a Diabetes Mellitus possui efeito deletério para o animal, principalmente quando associada à doença periodontal e à movimentação ortodôntica. Notou-se também, que a doença periodontal

causa maior perda óssea, mesmo quando em animais normoglicêmicos, do que a Movimentação Ortodôntica em animais diabéticos, confirmando os efeitos danosos causados pela Periodontite. Quando se trata de quantidade de movimentação dentária, não foram notadas diferenças estatisticamente significantes entre animais com Diabetes e sem Diabetes. Os resultados permitem concluir que a Diabetes Mellitus causa danos, principalmente quando se trata de perda óssea e densidade óssea na área de furca e que mais estudos são necessários para elucidar de qual maneira a Diabetes Mellitus age em indivíduos com Doença Periodontal e em tratamento ortodôntico.

Palavras-chave: aloxana; Diabetes mellitus; Movimentação dentária; Doenças periodontais.

Rocha VC. Influence of Diabetes Mellitus on orthodontic movement associated with periodontal disease: histomorfometric evaluation in rats [dissertation]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2016

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze histomorphometrically the influence of Diabetes Mellitus on tooth movement associated with induced periodontal disease in rats. It were used rats of male Wistar ninety days old, weighing on average 300g. The variables studied were: periodontal disease, Diabetes Mellitus and orthodontic movement, analyzing bone loss, bone density and amount of tooth movement. Induction of Diabetes Mellitus was performed by dilution of alloxan monohydrate in sterile saline, at the concentration 150 mg/kg weight of rat. Thirty days after the alloxan application for obtaining the experimental diabetes mellitus, animals received induction of periodontal disease, carried out by installing a black silk thread 3-0 placed in the cervical region of the first lower molar. Seven days after obtaining the experimental periodontal disease, the animals were anesthetized for the application of orthodontic movement with the device positioned between the first lower molar and the lower incisors. In all quantitative and qualitative microscopic analysis, longitudinal histological sections were evaluated in the region of the alveolar bone where the orthodontic appliance is installed. To obtain the results of amount of tooth movement, were used a parking meter measuring the distance between the mesial of the mandibular first lower molar and the distal of the second molar. To obtaining the data bone loss and bone density, Morphometry was performed using an image analysis system (ImageJ), evaluating the furcation area on teeth with and without the bands. Descriptive statistics was based on the calculation of means and standard deviation while inferential statistics were performed by analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test at 5% significance level. The results showed that diabetes mellitus has a deleterious effect on the animal, especially when associated with periodontal disease and orthodontic movement. It was noted also that periodontal disease causes a higher bone loss, even when in normoglycemic animals, than the orthodontic movement in diabetic animals, confirming the harmful effects caused by periodontitis. When it comes to the amount of tooth movement were not observed significant differences between animals with and without Diabetes Diabetes. The results suggest

that diabetes mellitus causes damage, particularly when it comes to bone loss and bone density in the furcation area and that more studies are needed to elucidate which way the Diabetes Mellitus acts in subjects with periodontal disease and orthodontic treatment.

Keywords: alloxan; Diabetes mellitus; Tooth movement; periodontal diseases.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente é cada vez maior o número de pacientes adultos que procuram terapia ortodôntica, sendo que por vezes ela é realizada em indivíduos que possuem condições sistêmicas que podem influenciar no resultado final da Movimentação Ortodôntica (MO). Dentre essas condições, destacam-se a Doença Periodontal (DP), o tabagismo e a Diabetes Mellitus (DM).

A MO induzida é um processo biológico múltiplo caracterizado por reações sequenciais do tecido periodontal em resposta às forças biomecânicas. As modificações teciduais induzidas na movimentação dentária estão relacionadas à sua remodelação por ativação da reabsorção óssea alveolar no lado de pressão e consequente aposição óssea do lado de tensão. Os estímulos gerados em resposta ao estresse mecânico durante a MO induzida medeiam alterações teciduais que em conjunto com a ativação dos mediadores químicos resultam em nova condição de homeostasia periodontal (Toms et al., 2000).

A inflamação é um importante requisito para a movimentação dentária induzida. A ativação de células inflamatórias e a consequente liberação de citocinas inflamatórias apresentam importante função sobre os tecidos mineralizados (Tonder, 1983; Lara et al., 2003). A fase inicial da movimentação dentária estimula a liberação de fatores químicos e elétricos das fibras nervosas sensoriais e desencadeiam a resposta inflamatória que modifica a microcirculação, acompanhada por migração de leucócitos a partir dos capilares sanguíneos (Ogawa et al., 2002; Perinetti et al., 2002). Esses eventos produzem alterações no osso circunjacente onde o processo contínuo de remodelação que é constituída

pelas etapas de ativação, reabsorção e remodelação, todas controladas por mediadores químicos e citocinas pró-inflamatórias são alteradas pela aplicação de forças ortodônticas (Heller, Nanda, 1979).

Desta forma, na presença de fatores modificadores da resposta inflamatória, como a DM, pode haver uma resposta exagerada do hospedeiro frente à MO e/ou mecanismos de reparo prejudicados. Além disso, a DM pode acelerar o colapso periodontal durante a movimentação dentária. Em um estudo de Vallarino et al. de 2011, foi demonstrado que animais diabéticos apresentavam maior perda de osso alveolar durante o processo de MO do que animais saudáveis ou bem controlados. Bensch et al., 2003, concluíram que durante a movimentação dentária aumenta o risco de perda óssea.

Adultos com DM que procuram tratamento ortodôntico podem apresentar DP, sendo essa caracterizada pela inflamação dos tecidos gengival e periodontal induzida pelo biofilme bacteriano e que leva à destruição dos tecidos periodontais e perda dos elementos dentais. Já está bem estabelecido que a presença de DM aumenta o risco para o aparecimento e/ou progressão de DP (Chapple e Genco, 2013). É óbvio que o completo tratamento periodontal e o controle de biofilme por parte do paciente devam anteceder ao tratamento ortodôntico, e a movimentação dentária seja iniciada somente após paciente estar engajado na terapia periodontal de suporte. Porém, há a possibilidade de recidiva da DP durante o tratamento ortodôntico. Visto isso, não há na literatura estudos que avaliem a influência e a relação entre DP e movimentação dentária na presença de DM. Dessa maneira, torna-se de grande interesse a influência da DM na MO associada à DP. Portanto, o presente estudo teve como finalidade avaliar essa hipótese.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através desse estudo mostram que a DM tem efeitos deletérios, principalmente quando se trata da perda óssea e densidade óssea na região de furca. Esses efeitos se maximizam quando a DM é associada à doença periodontal e a movimentação ortodôntica.

Mais estudos são necessários para elucidar de que maneira a DM age em indivíduos com doença periodontal e tratamento ortodôntico.

5 REFERÊNCIAS *

Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000* 2002;29:153–76.

Al-Mashat HA, Kandru S, Liu R, Behl Y, Desta T, Graves DT. Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes* 2006 Feb;55:487-95.

American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 1996 Feb; 67 (2):166-76.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009 Jan;32 Suppl 1:S62–7. doi: 10.2337/dc09-S062.

Bensch L, Braem M, Van Acker K, Willems G. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003 Jan;123(1):74-8.

Bezerra MM, Brito GA, Ribeiro RA, Rocha FA. Low-dose doxycycline prevents inflammatory bone resorption in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2002 May;35(5):613–6

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 20 ago 2013; acesso em 25 out 2014]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr;464(7293):1293–300.

Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:132–58.

Braga SMG, Taddei SR, Andrade I Jr, Queiroz-Junior CM, Garlet GP, Repeke CE, et al. Effect of diabetes on orthodontic tooth movement in a mouse model. *Eur J Oral Sci*. 2011 Feb;119(1):7–14. doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00793.x

Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000. 2014 Feb;64(1):139–153. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00455.x.

Çalisir M, Akpınar A, Poyraz Ö, Göze F et al. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered humic acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol Res*. 2015 Nov 7. doi: 10.1111/jre.12329.

Chapple IL, Genco R. Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S106-12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011.

Chen Y, Wang XX, Zhao BJ, Bu J, Su YR, Zhang J. Effects of icarrin on orthodontic tooth movement in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):8608-16.

de Amorim FP, Ornelas SS, Diniz SF, Batista AC, da Silva TA. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats. J Mol Histol. 2008;39(4):401-8. doi: 10.1007/s10735-008-9178-x.

de Molon RS, de Avila ED, Cirelli JA. Host responses induced by different animal models of periodontal disease: a literature review. J Investig Clin Dent. 2013 Nov(4):211–8. doi: 10.1111/jicd.12018.

Diniz SF, Amorim FP, Cavalcante-Neto FF, Bocca AL, Batista AC, Simm GE et al. Alloxan-induced diabetes delays repair in a rat model of closed tibial fracture. Braz J Med Biol Res. 2008 May;41(5):373.

Duarte PM, Tezolin KR, Figueiredo LC, Feres M, Bastos MF. Microbial profile of ligature-induced periodontitis in rats. Arch Oral Biol. 2010 Feb;55(2):142–7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.10.006.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of *Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care. 2002 Jan; 25(Suppl.1): S1-147

Falanga, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet. 2005 Nov 12; 366(9498):1736-43.

Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. Bone. 2008 Feb;42(2):372-9.

Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006 Sep-Oct; 14(5):558-65.

Giglio MJ, Lama MA. Effect of experimental diabetes on mandible growth in rats. *Eur J Oral Sci* 2001 Jun;109(3):193–7.

Graves DT, Li J, Cochran DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res.* 2011;90(2):143–53. doi: 10.1177/0022034510385236.

He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology* 2004 Jan;145(1):447-52.

Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2004 Jan;144(1):56-62

Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. An experimental study. *Am J Orthod.* 1979 Mar;75(3):239-58.

Holtgrave EA, Donath K. Periodontal reactions to orthodontic forces in the diabetic metabolic state. *Fortschr Kieferorthop* 1989 Aug;50:326-37.

Holzhausen M, Rossa Júnior C, Marcantonio Júnior E, Nassar PO, Spolidório DM, Spolidório LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2002 Sep;73(9):1030-6.

Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patient with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 Jan;60(1):74-80.

Inoue H, Shinohara M, Ohura K. The effect of leukocyte function of streptozotocin-induced diabetes in naturally occurring gingivitis rat. *J Osaka Dent Univ* 1997; 31:47-54.

Kalu DN, Liu CC, Hardin RR, Hollis BW. The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. *Endocrinology*. 1989 Jan;124(1):7-16.

Katagiri S, Nagasawa T, Kobayashi H, Takamatsu H, Bharti P, Izumiyama H et al. Improvement of glycemic control after periodontal treatment by resolving gingival inflammation in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Investig*. 2012 Aug 20;3(4):402–409. doi: 10.1111/j.2040-1124.2012.00209.x.

Kim HS, Park JW, Yeo SI, Choi BJ, Suh JY: Effects of high glucose on cellular activity of periodontal ligament cells in vitro. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Oct; 74 (1):41–7.

King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991 May 99(5):456–65.

Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995 Jul;44(7):775-82.

Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissuelevel reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Apr;129:469.el-32.

Kubota T, Itagaki M, Hoshino C, Nagata M, Morozumi T, Kobayashi T et al. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue. *J Periodontol*. 2008;79(1):166–73. doi: 10.1902/jop.2008.070159.

Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2008 Oct; 139 Suppl:19S-24S.

Lara VS, Figueiredo F, da Silva TA, Cunha FQ. Dentin-induced in vivo inflammatory response and in vitro activation of murine macrophages. *J Dent Res*. 2003 Jun;82(6):460-5.

Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995 Oct;108(4):380–8.

Li X, Zhang L, Wang N, Feng X, Bi L.. Periodontal ligament remodeling and alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement in rats with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Jan;12(1):65-73. doi: 10.1089/dia.2009.0085.

Loder RT. The influence of diabetes on the healing of closed fractures. Clin Orthop Relat Res. 1988 Jul;(232):210–6.

Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993 Jan;16(1):329–34.

Mattila TK, de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs 2010 Dec;70(17):2229-45. doi: 10.2165/11585220-000000000-00000.

Mishima N, Sahara N, Shirakawa M, Ozawa H. Effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on alveolar bone deposition in the rat. Arch Oral Biol 2002 Dec;47:843–9.

Molon RS, de Avila ED, Boas Nogueira AV, Chaves de Souza JA, Avila-Campos MJ, de Andrade CR et al. Evaluation of the host response in various models of induced periodontal disease in mice. J Periodontol. 2014 Mar;85(3):465-77. doi: 10.1902/jop.2013.130225.

Moraes RM, Lima GMG, Oliveira FE et al. Exenatide and Sitagliptin Decrease the Expression of *Il1b*, *Mmp9* and *Nos2*, but Does not Reduce Alveolar Bone Loss in Rats With Periodontitis. Periodontol. 2015 Nov;86(11):1287-95. doi: 10.1902/jop.2015.150278.

Nagem, TJ. Aloxano e diabetes. Rev Bras Toxicol. 2006;19(2):81-7.

Ogawa T, Ishii N, Toda K, Soma K. Changes in response properties of periodontal mechanoreceptors during tooth movement in rats. J Med Dent Sci. 2002 Sep;49(3):95-101.

Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. Effect of avocado /soybean unsaponifiables on ligature-induced bone loss and bone repair after ligature removal in rats. J Periodontal Res. 2015 Aug. doi: 10.1111/jre.12312.

Perinetti G et al. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2002 Nov; 122(5):548-56.

Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Dec;42(4):849–67. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.012.

Räkel A, Sheehy O, Rahme E, Leloir J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008 Jun;34:193–205. doi: 10.1016/j.diabet.2007.10.008.

Reichert C, Deschner J, Jäger A. Influence of diabetes mellitus on the development and treatment of malocclusions – a case report with literature review. J Orofac Orthop. 2009 Mar;70(2):160–75. doi: 10.1007/s00056-009-0819-9.

Rody WJ Jr, King GJ, Gu G. Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001; 120(5):477–89

Rosenbloom AL. Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes. Pediatr Clin North Am 1984 Jun;31(3):569-89.

Roy S, Sato T, Paryani G, Kao R. Downregulation of fibronectin overexpression reduces basement membrane thickening and vascular lesions in retinas of galactose-fed rats. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1229-34.

Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc*. 2003 Oct;134Spec No:34S–40S.

Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced crosslinks as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006 Oct;17(10):1514–23.

Selby PL. Osteopenia and diabetes. *Diabet Med*. 1988 Jul-Aug;5(5):423-8.

Silva JA, Lorencini M, Peroni LA, De La Hoz CL, Carvalho HF, Stach-Machado DR. The influence of type I diabetes mellitus on the expression and activity of gelatinases (matrix metalloproteinases-2 and -9) in induced periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2008 Feb;43(1):48–54. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.00993.x.

Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G et al. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8 Suppl 6:6-14.

Toms A, Gannon B, Carati C. The immunohistochemical response of the rat periodontal ligament endothelium to an inflammatory stimulus. *Austr Orthod J*. 2000 Jul;16(2):61-8.

Tønder KJ. Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. *Acta Odontol Scand*. 1983 Aug;41(4):247-56.

Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(3):182–92.

Valkusz Z [Diabetes and osteoporosis.] *Orv Hetil*. 2011 Jul 17;152(29):1161–6. doi: 10.1556/OH.2011.29154.

Villarino ME, Lewicki M, Ubios AM. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011 Apr;139(4 Suppl):S76-82. doi: 10.1016/j.ajodo.2010.06.021.

Willershausen-Zonnchen B, Lemmen C, Hamm G: Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol*. 1991 Mar;18(3):190–5.

Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2008 May;87(5):414–34.

Wiske PS, Wentworth SM, Norton JA Jr., Epstein S, Johnston CC Jr. Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism*. 1982 Aug;31(8):848-54.

Wu YY, Xiao E, Graves DT Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease.. *Int Oral Sci*. 2015 Jun 26;7,63–72. doi: 10.1038/ijos.2015.2.

Yang JH, Li ZC, Kong WD, Zhang W, Jia YP, Zhang YL et al. Effect of orthodontic force on inflammatory periodontal tissue remodeling and expression of IL-6 and IL-8 in rats. *Asian Pac Trop Med*. 2013 Oct;6(10):757-61. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60133-9.

Zhang L, Li X, Bi L-J. Alterations of collagen-I, MMP-1 and TIMP-1 in the periodontal ligament of diabetic rats under mechanical stress. *J Periodont Res*. 2011 Aug (4);46:448–55. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01359.x.

Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and Societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):782-7.